

Paracrine Factors of Multipotent Stromal Cells Ameliorate Lung Injury in Elastase-induced Emphysema

著者	Katsha Ahmed Mhd. Ali
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2767号
URL	http://hdl.handle.net/10097/51001

氏 名	アハマド モハマド アリ カチヤ Ahmed Mhd. Ali Katsha
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	Paracrine Factors of Multipotent Stromal Cells Ameliorate Lung Injury in Elastase-induced Emphysema (エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおける間葉系幹細胞由来液性因子の肺保護作用に関する研究)
論文審査委員	主査 教授 貫和 敏博 教授 石井 直人 教授 張替 秀郎

論文内容要旨

Paracrine Factors of Multipotent Stromal Cells Ameliorate Lung Injury in Elastase-induced Emphysema

(エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおける間葉系幹細胞由来液性因子の肺保護作用に関する研究)

Multipotent stromal cells (MSCs) ameliorate lung injuries in many animal models. MSCs differentiation into specific cells at an injury site has been believed as the most important process that protects the lungs. However, despite the fact that MSCs reduce the destruction dramatically in the elastase-induced lung emphysema model, the occurrence of MSCs differentiation is relatively rare, suggesting that MSCs differentiation into specific cells does not adequately explain the recuperation observed. Therefore, other factors, such as humoral factors secreted from MSCs, may play an important role in ameliorating emphysema formation. To confirm the humoral factors from MSCs that play a key role in ameliorating lung emphysema formation, emphysema was induced in the lungs of C57BL/6 mice by intratracheal elastase injection 14 d prior to MSCs or PBS intratracheal administration. Lung specimens were collected at several time points and evaluated. Our results showed that MSCs reduced the destruction in elastase-induced lung emphysema. Also, MSCs showed infrequent engraftment and differentiation into epithelial cells with double immune-fluorescence staining. Real-time

PCR and western blotting showed increased levels of hepatocyte growth factor and epidermal growth factor that enhance the production of secretory leucocyte protease inhibitor in the lung. Interleukin-1 β levels were decreased in the MSCs-treated animals because of interleukin-1 receptor antagonist production from MSCs. Results from the *in vitro* co-cultured system confirmed the *in vivo* observations. Our findings show that MSCs protect lung tissues from injuries via paracrine mechanisms.

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名 Paracrine Factors of Multipotent stromal Cells Ameliorate Lung Injury in
Elastase-induced Emphysema.

(エラスターゼ誘導肺気腫モデルにおける間葉系幹細胞由来液性因子の肺保護作用に関する研究)

所属専攻・分野名 医科学 専攻・ 呼吸器病態学 分野

氏名 Ahmed Mhd.Ali Katsha

(カトシャ アハメド モハド アリ)

COPD（慢性閉塞性肺疾患、chronic obstructive pulmonary disease、以前は肺気腫症）は、喫煙を主体とする肺小葉構造の破壊を最大要因とし、气流制限による呼吸不全を帰結する疾患である。現在日本には 400 万人の潜在患者が推測され、進行抑制とともに積極的治療介入は呼吸器臨床の重要な課題である。本学位研究においては、多能間質細胞（multipotent stromal cells: MSCs）は再生医学の動物モデルで肺損傷を改善する報告が多いにもかかわらず、実際に MSCs が肺に生着分化するのは稀である点に着目し、MSCs 由来の液性因子を検討したものである。

方法：

- ① C57BL/6 マウスに経気管支性にエラスターゼ（0.01U/g ブタ膵由来）を定法に従い注入し、肺気腫を形成する。
- ② 14 日後、定法に従い調整した MSCs 等の細胞（ 5×10^5 cells, GFP positive も含む）を経気道的に投与し、組織解析には 7、14、21 日後に、液性、BAL 等分子生物学的解析には 1、3、5、7、14、21 日後に検討した。

結果：

- ① MSCs はエラスターゼ誘因肺気腫における組織破壊を抑制した。
- ② GFP+ MSCs を用いてその組織生着や分化がほとんど見られないことも確認した。
- ③ 肺組織の PCR や western blotting では HGF (hepatocyte growth factor) や EGF (epidermal growth factor) が高発現し、その下流の修復因子である SLPI (secretory leukoproteinase inhibitor) の産生増加をみた。
- ④ MSCs からは IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist) が分泌され、IL-1 β レベルは低下した。

審査結果：

本学位論文は、従来の MSCs による組織移植再生とは異なる、経気管支性細胞注入による組織破壊抑制所見と、細胞注入に関連する液性因子 HGF、EGF や SLPI が破壊抑制や修復に関与するという斬新なデータをえ、臨床応用展開への示唆を与えた点で優れている。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。